

Comment j'explore des fausses couches à répétition*

Benjamin Le Vasseur, Jean-Baptiste Fraison, Anne Bourgarit-Durand

CHU Jean Verdier, Service de médecine interne, Avenue du 14 Juillet, 93143 Bondy Cedex, France
<anne.bourgaritdurand@jvr.aphp.fr>

Les fausses couches spontanées (FCS) ou pertes fœtales surviennent assez fréquemment dans la population générale et peuvent par leur répétition devenir un réel problème au sein d'un couple. Le plus souvent non pathologiques, elles peuvent aussi révéler des pathologies latentes dont certaines sont parfois sévères. La survenue de fausses couches est un motif de consultation assez fréquent et sa prise en charge est bien codifiée.

Définitions

Une FCS se définit par l'expulsion d'une grossesse intra-utérine. Elle est considérée précoce avant la 14^e semaine d'aménorrhée (SA) et tardive entre la 14^e et la 22^e SA en présence d'une activité cardiaque avant l'expulsion. À partir de trois FCS consécutives, les fausses couches sont considérées comme à répétition. Ce nombre est réduit à deux en cas de fausse couche tardive (FCT) [24] (tableau 1).

Épidémiologie

En dehors des fécondations *in vitro*, le diagnostic de grossesse est la plupart du temps fait entre la 4^e et la 7^e SA. Avant la 4^e SA, la moitié des grossesses arrêteraient d'évoluer. Les FCS à répétition concerneraient de 1 à 2 % des couples [1]. Le risque de fausse couche précoce (FCP) augmente avec l'âge : de 15 % entre 20 et 24 ans à plus de 80 % après 45 ans [2]. Plus le nombre de fausses couches anciennes augmentent, plus le risque de nouvelles fausses couches est important : de 17 à 35 % après deux FCP, à 25 à 46 % après trois FCP et jusqu'à plus de 50 % après six FCP [3]. Pourtant, en l'absence d'étiologie mise en évidence, le taux de grossesse évolutive après trois FCP est de 80 % à

30 ans et en raison de la baisse de fertilité diminuée à 50 % à 45 ans [4].

Les FCT sont moins fréquentes et concernent 0,5 % des grossesses en France [5].

Stratégie diagnostique

Devant des fausses couches précoces

Des explorations sont recommandées devant des FCS à répétition. Après concertation avec les médecins de procréation médicalement assistée et les obstétriciens, des explorations pourraient être aussi discutées en cas d'infertilité et/ou d'âge maternel avancé [5].

Des antécédents thrombotiques veineux ou de maladies auto-immunes devront être recherchés. En cas de diabète sucré, celui-ci devra être bien équilibré pour réduire le risque de FCS. Il faudra aussi ne pas méconnaître une consommation de plus de 20 g d'alcool par jour ou une consommation de caféine supérieure à 100 mg, soit une tasse.

Le bilan recommandé par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) comprend [6] :

- la recherche de malformations utérines par échographie et hystérocopie ;
- les dosages des vitamines B9, B12 et homocystéine ;
- le bilan endocrinien : TSH, anticorps anti-TPO, antithyroglobuline, glycémie à jeun ± HbA1C, prolactinémie et testostéronémie surtout en cas d'infertilité préalable ;
- l'évaluation de la réserve ovarienne : AMH, FSH ;
- le bilan auto-immun : anticorps anticardiolipine IgG et IgM, anti-β2GP1 IgG et IgM, anticoagulant circulant, facteurs antinucléaires ;
- l'anomalies chromosomiques : caryotypes parentaux.

En dehors de facteurs identifiés (antécédents familiaux de maladie thromboembolique, de thromboses de localisation inhabituelle ou survenant sans facteur déclenchant), la réalisation d'un bilan de thrombophilie ou des polymorphismes génétiques n'est pas recommandée. Pourtant la présence

Tirés à part : A. Bourgarit-Durand

* Cet article est déjà paru dans *Médecine Thérapeutique*. Le Vasseur B, Fraison JB, Bourgarit-Durand A. Comment j'explore des fausses couches à répétition. *mt* 2015 ; 21 (3) : 233-7. doi : 10.1684/met.2015.0504

Tableau 1. Définitions.

| | |
|--|--|
| Fausse couche spontanée (FCS) | Expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine |
| Fausse couche spontanée (FCS) à répétition | À partir de trois FCS consécutives |
| Fausse couche spontanée précoce (FCP) | FCS avant 14 semaines d'aménorrhée (SA) |
| Fausse couche spontanée tardive (FCT) | FCS survenant entre 14 et 22 SA avec présence d'une activité cardiaque avant l'expulsion |
| Mort fœtale <i>in utero</i> (MFIU) | Perte fœtale après 14 SA sans présence d'une activité cardiaque avant l'expulsion |

des mutations des facteurs II et V augmenterait le risque de FCP d'après une méta-analyse.

Ce bilan reste cependant négatif dans près de la moitié des cas (tableau 2).

Devant des fausses couches tardives

Des antécédents d'accouchement prématuré doivent être cherchés car ils partagent les mêmes étiologies que les FCT. Il faut distinguer la FCT de la mort fœtale *in utero* (MFIU) par la présence d'une activité cardiaque fœtale. Le bilan étiologique des FCT diffère des MFIU (tableau 3).

Des malformations utérines doivent être cherchées, particulièrement chez les patientes exposées *in utero* au distilbène, de même qu'une incompetence cervicale. La vaginose bactérienne et les infections du liquide amniotique augmentent le risque de FCT. Par contre, les infections extragynécologiques sont plus rarement responsables de FCT.

Un geste endo-utérin comme l'amniocentèse pourra aussi rarement déclencher une FCT et devra être cherché comme facteur déclenchant de la FCT.

Les principales causes

De fausses couches précoces

Causes génétiques

Il s'agit le plus souvent d'anomalies chromosomiques parfois asymptomatiques. La réalisation des caryotypes parentaux trouve 5 % d'anomalies chromosomiques soit dix fois plus que dans la population générale (trisomies, monosomies X, polyploidies) [7]. La transmission d'une anomalie chromosomique déséquilibrée peut conduire également à un arrêt de la grossesse. Une consultation en centre de diagnostic anténatal est fondamentale dans cette situation pour décider de la conduite à tenir.

Anomalies utérines

Elles peuvent être acquises ou congénitales et sont en général diagnostiquées par l'échographie pelvienne associée à l'hystérocopie diagnostique. L'IRM pelvienne demeure un examen de deuxième intention, à la recherche de malformations complexes. Après deux FCP, on retrouverait 32 % d'anomalies utérines lors des hystérocopies [8]. L'imputabilité des myomes, polypes et synéchies semble aujourd'hui indiscutable au vu de l'amélioration du pronostic après leur prise en charge chirurgicale, mais reste un diagnostic d'élimination.

Thrombophilies héréditaires

Les mutations des facteurs II et V semblent plus fréquentes chez les patientes souffrant de FCP à répétition [9], mais les résultats des études n'attestent pas d'une causalité contrairement aux MFIU. Leur recherche n'est pas recommandée en première intention. Un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) n'est pas recommandé chez les patientes portant ces mutations sans manifestation thrombo-embolique associée.

Thrombophilie acquise

En association à la présence d'anticorps antiphospholipides, la survenue de fausses couches à répétition fait partie des critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL), comme la survenue d'un accouchement prématuré avant la 34^e SA ou une mort fœtale survenant après la 10^e SA. Il est donc fondamental de rechercher les anticorps anticardiolipines, anti-B2GPI et anticoagulant circulant dans le cadre. Ce syndrome serait présent chez 10 à 15 % des patientes présentant des FCP à répétitions [10]. En cas de SAPL non traité, le risque de FCP est élevé (25 à 67 %) [10]. En l'absence d'antécédent thrombotique, un traitement par aspirine et héparine (héparine non fractionnée [HNF] ou HBPM) à dose préventive devra être

Tableau 2. Principales étiologies des fausses couches spontanées précoces et tardives.

| | |
|---|--|
| Fausses couches spontanées précoces (< 14 SA) | Anomalies génétiques chromosomiques parentales ou embryonnaires Anomalies utérines : myomes, synéchies, polypes Thrombophilies acquises : SAPL, hyperhomocystéinémie Pathologies auto-immunes : lupus érythémateux systémique, Gougerot-Sjögren ? Présence anti-TPO ou anti-TG en euthyroïdie Pathologies endocriniennes : dysthyroïdie, hyperandrogénisme, SOPK, diabète sucré, insuffisance ovarienne, hyperprolactinémie Facteurs environnementaux : alcool > 10 g/j, café > 100 mg/j (une tasse) |
| Fausses couches tardives (14 à 22 SA) | Vaginose bactérienne, chorio-amnionite Infections maternelles extra-utérines Iatrogénie : amniocentèse, choriocentèse Anomalies utérines : myomes, synéchies, polypes Incompétence cervicale |

Tableau 3. Explorations des fausses couches spontanées précoces et tardives.

| | |
|--|--|
| Devant trois fausses couches précoces consécutives | Caryotypes parentaux, caryotype et histologie du produit de FCS Échographie pelvienne, hystéroscopie diagnostique Anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anti-B2GP1 IgG, IgM, anticorps anticardioline IgG, IgM, facteurs antinucléaires Dosages vitamines B9/B12, homocystéine FSH, AMH Prolactinémie, TSH, anticorps anti-TPO, anticorps anti-thyroglobuline, glycémie à jeun ± HbA1c, testostéronémie si hyperandrogénie |
| Devant des fausses couches tardives | Bilan immédiat : vitalité fœtale avant expulsion, recherche d'une rupture prématurée des membranes Bilan infectieux : NFS, CRP, prélèvement vaginal, ECBU, hémocultures si fièvre, prélèvements bactériologiques placentaires ; examen histologique et bactériologique du placenta et du liquide amniotique ; examen fœtopathologique À distance : échographie pelvienne, hystéroscopie diagnostique, prélèvement vaginal à la recherche d'une vaginose bactérienne au premier trimestre Consultation gynécologique en cours de grossesse avec recherche de béance cervicale après deux FCT |

introduit, ou héparine à dose curative en cas d'antécédent thrombotique [11].

Hyperhomocystéinémie et carences vitaminiques

L'hyperhomocystéinémie semble être associée aux FCP et doit être recherchée conjointement aux dosages des vitamines B6, B9 et B12 [12]. Une supplémentation vitaminique est recommandée en antéconceptionnel en cas d'hyperhomocystéinémie : vitamine B12 1 mg par semaine, folates jusqu'à 15 mg/j et poursuivis lors de la grossesse à dose moindre et vitamine B6 750 mg/j [13].

Maladies auto-immunes

L'auto-immunité est associée à une majoration du risque de FCP [14]. Chez les patientes atteintes par une maladie auto-immune, la grossesse doit être programmée, en lien avec une équipe spécialisée, afin d'adapter les traitements, d'éviter les poussées de la maladie de fond et de réduire le risque de FCP.

Maladie thyroïdienne

L'hypothyroïdie ou la présence isolée d'anticorps anti-TPO ou anti-TG sont associées de manière indépendante au

risque de FCP [15] et il est recommandé de traiter la patiente par L-thyroxine [6]. De même, une TSH élevée isolée est associée à un risque augmenté de FCP [16].

Il n'y a pas de lien établi entre l'hyperthyroïdie et les FCP, même si cette dernière est associée à d'autres complications pendant la grossesse et doit faire l'objet d'une prise en charge spécialisée.

Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est davantage responsable d'infertilité. Son rôle n'est pas clair dans les FCP. Cependant, un traitement par bromocriptine semblerait montrer un effet bénéfique dans l'hyperprolactinémie [17], expliquant les recommandations du CNFOG de la dépister et de la traiter [6].

Insuffisance ovarienne

Le taux de FCP chez les patientes atteintes d'insuffisance ovarienne est significativement plus important que pour les patientes du même âge [18]. Le don d'ovocyte pourra être discuté dans ce cas.

Insuffisance lutéale

La supplémentation en progestérone montrerait un effet modeste sur les FCS à répétition [19], mais une telle conduite reste encore débattue aujourd'hui et ne fait pas partie des recommandations du CNFOG.

Hyperandrogénie, syndrome des ovaires polykystiques

Ils seraient retrouvés, en appliquant les critères de Rotterdam (au moins deux critères sur trois : oligo/anovulation à l'origine d'une spanioménorrhée, hyperandrogénie physique et/ou biologique, échographie pelvienne montrant plus de 12 kystes de moins de 10 ml, souvent disposés en couronne), chez 8 à 10 % des patientes présentant des fausses couches à répétition [20].

Diabète sucré

Un diabète déséquilibré (HbA1C > 7,5 %) multiplie par quatre le risque de FCP par rapport aux patientes diabétiques équilibrées [21]. Le risque redevient semblable à celui de la population générale en cas de prise en charge optimale du diabète. La grossesse doit donc être programmée après équilibre du diabète sucré pour éviter les complications.

Alcool

Il semble exister une relation dose-dépendante entre la consommation d'alcool et les FCS [22].

Tabac

Le tabac est associé à de nombreuses complications (infertilité, pré-éclampsie, FCT, MFIU, grossesse extra-utérine, etc.) mais ne semble pas associé aux FCP [5]. Il semble toutefois nécessaire de recommander le sevrage tabagique absolu en cours de grossesse.

De fausses couches tardives

Malformations utérines

La présence d'une cloison utérine est la malformation la plus fréquente mais aussi celle de moins bon pronostic. Un utérus cloisonné, bicorne ou à fond arqué est également associé aux FCT. Le traitement chirurgical améliore le pronostic chez ces patientes.

Incompétence cervicale

Elle se définit par une altération fonctionnelle ou anatomique de l'orifice interne du col utérin rendant impossible la possibilité de mener une grossesse à terme. Un cerclage du col utérin prophylactique à 15 SA peut être réalisé après trois FCT, mais le CNFGO approuve le cerclage utérin après deux FCT [5].

Vaginose bactérienne

Caractérisée par la substitution de la flore de Doderlein par des bactéries anaérobies telles que *Gardnerella vaginalis*, elle doublerait le taux d'accouchement prématuré [23]. Elle doit être recherchée chez les femmes aux antécédents de FCT ou d'accouchement prématuré qui peuvent bénéficier du traitement antibiotique (secnidazole).

Iatrogénie

Les gestes invasifs intra-utérins tels que l'amniocentèse et la biopsie de trophoblaste sont associés à un risque de perte fœtale de 0,5 à 1 % par ponction [5].

Infections maternelles

La chorio-amnionite est peu fréquente mais se complique souvent d'une perte fœtale. Le diagnostic de certitude repose sur l'examen du placenta. Les infections maternelles généralisées sont plus fréquentes mais se compliquent rarement d'une FCT et restent aussi une cause rare de perte fœtale.

Conclusion

Les FCP sont des événements fréquents mais n'ont pas toujours de caractère pathologique. Par leurs répétitions, elles peuvent avoir un retentissement important sur les patientes et le couple. Les explorations doivent être réalisées après la survenue de trois FCP. En cas d'âge maternel avancé ou d'infertilité associée, les explorations pourraient être réalisées à partir de deux FCP. De nombreuses pathologies sous-jacentes plus ou moins sévères peuvent être ainsi révélées et dépistées par la survenue de fausses couches.

Le bilan de thrombophilie héréditaire ne semble plus être pertinent dans ce cadre. En revanche, les caryotypes parentaux et les anomalies génétiques fœtales, la recherche de malformations utérines et la recherche d'un SAPL sont des explorations importantes dans la démarche diagnostique des FCP.

Les FCT sont beaucoup plus rares, mais ont un retentissement psychologique plus important. Les causes de FCT sont dominées par les infections, l'incompétence cervicale et les malformations utérines.

La réalisation d'un bilan étiologique adapté permet d'identifier une ou plusieurs causes et dans certains cas d'apporter une réponse thérapeutique. Ces explorations et l'annonce des résultats doivent se faire en lien avec le gynécologue-obstétricien. ■

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Berry CW, Brambati B, Eskes TK, *et al.* The Euro-Team Early Pregnancy (ETEP) protocol for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Oxf Engl* 1995 ; 10 : 1516-20.
2. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000 ; 320 : 1708-12.
3. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000 ; 73 : 300-4.
4. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod Oxf Engl* 1999 ; 14 : 2868-71.
5. Toupet A, Théau A, Goffinet F, Tsatsaris V. Recurrent pregnancy losses: Etiological considerations and investigations, the point of view of the obstetrician-gynecologist. *Rev Médecine Interne* 2015 ; 36 : 182-90.
6. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. *Recommandations pour la pratique clinique - Les pertes de grossesse (texte court)*. 2014.
7. Fryns JP, Van Buggenhout G. Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 ; 81 : 171-6.
8. Weiss A, Shalev E, Romano S. Hysteroscopy may be justified after two miscarriages. *Hum Reprod Oxf Engl* 2005 ; 20 : 2628-31.
9. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy—a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004 ; 114 : 419-26.
10. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; (2) : CD002859.
11. Arnaud L, Mathian A, Le Thi Huong D, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Rev Médecine Interne* 2011 ; 32(Suppl. 1) : S26-30.
12. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss : a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000 ; 74 : 1196-9.
13. Gallot V, Nedellec S, Capmas P, *et al.* Early recurrent miscarriage: Evaluation and management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014 ; 43 : 812-41.
14. Makino T. Recurrent reproductive wastage and immunologic factors. *Am J Reprod Immunol* 2002 ; 48 : 266-8.
15. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2012 ; 38 : J275-281.
16. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : E44-8.
17. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998 ; 70 : 246-52.
18. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001 ; 76 : 666-9.
19. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 10 : CD003511.
20. Cocksedge KA, Saravelos SH, Metwally M, Li TC. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online* 2009 ; 19 : 572-6.
21. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002 ; 325 : 1275-6.
22. Andersen A-MN, Andersen PK, Olsen J, Grønbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol* 2012 ; 41 : 405-13.
23. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 : 139-47.
24. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod Oxf Engl* 2006 ; 21 : 2216-22.